**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Флупентиксола дигидрохлорид ФС**

**Флупентиксол**

**Flupentixoli dihydrochloridum Вводится впервые**

2-(4-{3-[(*EZ*)-2-(Трифторметил)-9*H*-тиоксантен-9-илиден]пропил}пиперазин-1-ил)этанола дигидрохлорид



|  |  |
| --- | --- |
| C23H25F3N2OS·2HCl | М.м. 507,4 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % флупентиксола дигидрохлорида C23H25F3N2OS·2HCl в пересчёте на сухое вещество.

Содержит не менее 42,0 % и не более 52,0 % (*Z*)-изомера в пересчёте на сухое вещество.

**Описание.** Белый или почти белый кристаллический порошок.

**Растворимость.** Очень легко растворим в воде, растворим в спирте 96%, практически нерастворим в метиленхлориде.

**Подлинность**

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца флупентиксола дигидрохлорида.

*2. Тонкослойная хроматография* (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* Пластинка со слоем силикагеля F254.

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода—диэтиламин—метилэтилкетон 1:4:95.

*Раствор для детектирования.* Серной кислоты раствор спиртовой 20 %.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 20,0 мг субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца флупентиксола дигидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 20,0 мг стандартного образца флупентиксола дигидрохлорида, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

На линию старта пластинки наносят по 2 мкл раствора стандартного образца флупентиксола дигидрохлорида и испытуемого раствора. Пластинку с нанесёнными пробами высушивают на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80-90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при 254 нм, обрабатывают раствором для детектирования, нагревают пластинку при 110 °С в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры и просматривают в УФ-свете при 365 нм.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности поглощения при длине волны 254 нм и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца флупентиксола дигидрохлорида. На обеих хроматограммах может наблюдаться удвоение основной зоны адсорбции.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности поглощения при длине волны 365 нм и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца флупентиксола дигидрохлорида. На обеих хроматограммах может наблюдаться удвоение основной зоны адсорбции.

*3.* *Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 0,5 г субстанции в 5 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Оптическая плотность раствора субстанции, полученного в испытании «Прозрачность раствора», измеренная в кювете с толщиной слоя 1 см в максимуме поглощения при длине волны 410 нм, не должна превышать 0,125 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

**pH.** От 2,0 до 3,0 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Все растворы защищают от действия света и используют сразу после приготовления.

*Буферный раствор.* В химический стакан помещают 6,3 г аммония формиата, растворяю в 900 мл воды и доводят рН раствора аммиака раствором концентрированным 25 % до 8,2±0,1. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Буферный раствор—ацетонитрил—вода 58:420:522.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Буферный раствор—ацетонитрил 100:900.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 58,0 мг субстанции, растворяют в ПФА и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Содержимое флакона стандартного образца флупентиксола для проверки пригодности хроматографической системы (содержит примеси А, С, Н и I) растворяют в 1,0 мл ПФА.

Примечание

Примесь А: 9-[3-(диметиламино)пропил]-2-(трифторметил)-9*H*-тиоксантен-9-ол, CAS 2340-57-0.

Примесь С: 1-{3-[(*EZ*)-2-(трифторметил)-9*H*-тиоксантен-9-илиден]пропил}пиперазин.

Примесь Н: 2-{4-[(*E*)-3-[(9*RS*)-2-(трифторметил)-9*H*-тиоксантен-9-ил]проп-2-ен-1-ил]пиперазин-1-ил}этанол или 2-{4-[(*Z*)-3-[(9*RS*)-2-(Трифторметил)-9*H*-тиоксантен-9-ил]проп-2-ен-1-ил]пиперазин-1-ил}этанол.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,3 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0-20 | 90→85 | 10→15 |
| 20-50 | 85→5 | 15→95 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков (*Z*) -изомера, (*E*)-изомера, примесей А, С + I и Н используются хроматограммы раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и прилагаемая к стандартному образцу флупентиксола для проверки пригодности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений.* (*Z*)-Изомер – 1 (около 18 мин); примесь А – около 0,59; примесь Н – около 0,78; примесь С и I около – 0,94; (*E*)-изомер – около 1,06.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

– *разрешение (RS)* между пиками примеси А и Н должно быть не менее 2,5;

– *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси С + I и (*Z*)-изомера должно быть не менее 10,0.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примеси С и I – 2; примесь Н – 2.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси Н не должна превышать пятикратную суммарную площадь пиков двух изомеров флупентиксола на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

– суммарная площадь пиков примеси С и I не должна превышать трёхкратную суммарную площадь пиков двух изомеров флупентиксола на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать суммарную площадь пиков двух изомеров флупентиксола на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать десятикратную суммарную площадь пиков двух изомеров флупентиксола на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,5 суммарной площади пиков двух изомеров флупентиксола на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 2,0% (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Около 1 г (точная навеска) субстанции высушивают до постоянной массы при температуре 105 °С.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции и платиновый тигель.

**Микробиологическая чистота.** В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение**

***Флупентиксола дигидрохлорид***. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,2 г (точная навеска) субстанции растворяют в 30 мл спирта 96 % и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование») между двумя точками перегиба на кривой титрования.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 50,74 мг флупентиксола дигидрохлорида C23H25F3N2OS·2HCl.

***(Z)-изомер*.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза (ПФ).* Вода—аммиака раствор концентрированный 25 %—2-пропанол—гептан 2:4:150:850.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 20 мг (точная навеска) субстанции*,* растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца флупентиксола дигидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца флупентиксола дигидрохлорида, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,0 мм, силикагель для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания пика (*Z*)-изомера. |

Хроматографируют раствор стандартного образца флупентиксола дигидрохлорида и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.*(*Z*) -изомер – 1 (около 6 мин); (*E*)-изомер – около 1,2.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пиков (*Z*)-изомера и (*E*)-изомера используются хроматограмма раствора стандартного образца флупентиксола дигидрохлорида и хроматограмма, прилагаемая к стандартному образцу флупентиксола дигидрохлорида.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца флупентиксола дигидрохлорида *разрешение (RS)* между пиками (*Z*)-изомера и (*Е*)-изомера должно быть не менее 3,0.

Содержание (*Z*)-изомера в субстанции в процентах (*X*) в пересчёте на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙50∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь пика (*Z*)-изомера на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь пика (*Z*)-изомера на хроматограмме раствора стандартного образца флупентиксола дигидрохлорида; |
|  | *a1* | **–** | навеска субстанции, мг; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца флупентиксола дигидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание (*Z*)-изомера в стандартном образце флупентиксола дигидрохлорида, %; |
|  | *W* | **–** | потеря в массе при высушивании, %. |

**Хранение.** В защищенном от света месте.